



BUAP

Facultad de Medicina

**UMAE Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional
Gral. De Div. "Manuel Ávila Camacho"**

"Determinación de la incidencia de hipotiroidismo y factores asociados en los pacientes con neoplasia sólida que reciben inhibidores de la tirosina cinasa"

**Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en
Medicina Interna**

Presenta:

Dr. Oscar Teomitzi Sánchez

Director:

Dr. Marco Antonio Escamilla Márquez

Codirector:

Dr. Fernando Silva bravo



H. Puebla de Z. Febrero 2018

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Los doctores Dr. Marco Antonio Escamilla Márquez, Dr. Fernando Silva Bravo, directores de la tesis titulada: "Determinación de la incidencia de hipotiroidismo y factores asociados en los pacientes con neoplasia sólida que reciben inhibidores de la tirosina cinasa", del Dr. Oscar Teomitzi Sánchez, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla, Pue. 20 de octubre 2017



Dr. Marco Antonio Escamilla Márquez



Dr. Fernando Silva Bravo

DETERMINACION DE LA INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO Y FACTORES ASOCIADOS EN LOS PACIENTES CON NEOPLASIA SOLIDA QUE RECIBEN INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA.

Teomitzi Sánchez Oscar^{1*}, Escamilla Márquez Marco Antonio¹, Silva Bravo Fernando¹.

¹Hospital de especialidades CMN "Gral. Manuel Ávila Camacho", IMSS-Puebla.

*Correspondencia: oscar.teomitzi@hotmail.com

Introducción

Los inhibidores de tirosina cinasa actualmente se encuentran tratamiento de primera línea para diferentes neoplasias. Es conocido efectos secundarios como hipotiroidismo.

Objetivo

Determinar la incidencia de hipotiroidismo y factores asociados en los pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida que reciben inhibidores de la tirosina cinasa.

Material y Métodos

Estudio observacional, descriptivo, prolectivo, unicéntrico, se describió la prevalencia de hipotiroidismo durante el tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, se incluyeron pacientes con diagnóstico de neoplasia solida durante el periodo de junio 2016 a febrero 2017 de la UMAE IMSS Puebla. Se realizó análisis de niveles de TSH y T4 libre en los pacientes con neoplasia sólida en tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa, así como otros factores asociados.

Resultados

Población total de 18 pacientes, edad promedio 63.5 ± 9.79 años V 96.2 y CV 0.15 para el estudio 7 mujeres (39%) ET 0.37y 11 hombre (61%) ET 0.30; 2 recibieron pazopanib, 3 imatinib, 7 sorafenib y 6 sunitinib. Se presentó una incidencia de hipotiroidismo de 22% de estos con presentación subclínica 75% ET 0.57y sintomática 25% ET 0.99, con sunitinib como agente causante predominante en 50% ET 0.70. El diagnostico predominante fue carcinoma renal de células claras en 75% ET 0.57

Conclusión

La incidencia de hipotiroidismo concuerda con la descrita en la literatura internacional en la población que recibe inhibidor de tirosina cinasa predominando el uso de sunitinib, a pesar de ser mayor la población que recibe diferente inhibidor atendida en esta unidad.

Palabras Clave: Neoplasia, hipotiroidismo, inhibidor tirosina cinasa, incidencia.

INDICE

1. ANTECEDENTES.....	6
1.1 ANTECEDENTES GENERALES.....	6
Generalidades sobre los inhibidores de la tirosina cinasa.....	6
Inhibidores de la Tirosina Cinasa como estrategia terapéutica	8
Inhibidores de las proteínas cinasa en el tratamiento del cáncer	10
Inhibidores de la tirosina quinasa e hipotiroidismo	14
1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS	16
2. JUSTIFICACION.....	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	19
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	19
6. OBJETIVOS.....	20
6.1 Objetivo General.....	20
6.2 Objetivos Específicos.....	20
7. MATERIAL Y MÉTODOS	21
7.1 Diseño Del Estudio.....	21
7.2 Ubicación Espacio Y Tiempo	21
7.3 Estrategia De Trabajo.....	21
7.4 Marco Muestral	22
7.4.1. Población Fuente	22
7.4.2. Población Elegida	22
7.4.3. Criterios de Selección	22
7.5 Tamaño De La Muestra.....	23
7.6 Variables Y Escala De Medición.....	24
7.7 Características De Las Variables	25
7.8 Método De Recolección De Datos	27
7.9 Técnica Y Procedimiento	27
7.10 Análisis de datos	27

8. LOGÍSTICA.....	28
9. RESULTADOS.....	29
9.1 Características demográficas de los pacientes que recibieron inhibidor de tirosina cinasa.....	29
9.2 ANÁLISIS DE LA FUNCION TIOIDEA DE LOS PACIENTES EN TRAPIA CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA.....	32
9.3 Evaluacion de los factores que pudieron haber afectado el desarrollo o no de disfuncion tiroidea.	37
10. DISCUSIÓN	42
11. CONCLUSIONES.....	45
12. ANEXOS.....	46
13. BIBLIOGRAFIA	50

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

Generalidades sobre los inhibidores de la tirosina cinasa

Las proteínas cinasas junto a las proteínas fosfatasas son enzimas que regulan el estado de fosforilación de las proteínas intracelulares. Ya que conllevan una gran importancia en los mecanismos del desarrollo de enfermedades como cáncer, inflamación y las enfermedades autoinmunes han sido objeto de estudio como dianas celulares en el tratamiento de dichos padecimientos.

En la regulación de la actividad de las proteínas, las modificaciones postraduccionales constituyen un proceso importante. Una de las principales modificaciones, es la fosforilación reversible de proteínas, que puede llegar a alcanzar a un 3% de todas las proteínas celulares, si bien, de una manera transitoria. El patrón de fosforilación de las proteínas de una célula, está determinado por la acción de proteína quinasas (que fosforilan otras proteínas), y de proteína fosfatasas, que catalizan el proceso inverso de defosforilación. El proyecto del genoma humano ha permitido la identificación de 520 proteínas quinasas que constituyen lo que se denomina como el «kinoma» humano (1,2).

Las proteína quinasas se caracterizan porque unen covalentemente un grupo fosfato, a partir de un ATP donador, a residuos de serina, treonina y / o tirosina, de sus sustratos. La reacción de fosfotransferencia requiere la presencia de tres sitios específicos: un sitio de unión de ATP, un dominio que cataliza la transferencia de un grupo fosfato del ATP, y un sitio para la unión del sustrato. De las 520 proteínas quinasas identificadas, 90 son tirosina quinasas, 43 son tirosina quinasas “like” y el resto, son serina/treonina quinasas. Las tirosina quinasas se dividen generalmente en dos grupos: tirosina quinasas que funcionan como receptores (RTKs) y tirosina quinasas no-receptores (no-RTKs). Las primeras, son proteínas transmembrana que contienen un dominio extracelular por el que se unen a diferentes ligandos, y un dominio intracelular, con actividad tirosina

quinasa. Las tirosina quinasa que no son receptores de membrana, son proteínas intracelulares que funcionan por debajo de las RTK en rutas de transducción de señal. La actividad tirosina quinasa de RTKs, se activa, por la unión de un ligando y subsiguiente dimerización del receptor (1).

Como consecuencia, el dominio catalítico intracelular del receptor activado se autofosforila en residuos de tirosina. Estos residuos de tirosina, forman sitios de unión para proteínas que contienen dominios SH2, y las proteínas implicadas, transmiten la señal hacia el interior celular, a través de tirosina quinasa no receptoras, o de serina/treonina proteína quinasa. La cascada de sucesos de fosforilación resulta en amplificación y transmisión intracelular de la señal. Las proteínas quinasa poseen una amplia variedad de sustratos, tales como, proteínas estructurales, enzimas metabólicos, reguladores del ciclo celular, factores de transcripción, etc. Por ello, las rutas de transducción de señal juegan un papel crucial en la regulación de procesos celulares fundamentales como el metabolismo, la proliferación celular, la diferenciación celular, la supervivencia, la migración o la angiogénesis. El estado de actividad de las proteínas cinasa de señalización determina el estado de la célula y la perturbación de la actividad de estas proteínas cinasa resulta en la transmisión de la señal anormal. Una perturbación de las vías de transducción de señal, produce una desregulación de procesos como angiogénesis, apoptosis, migración celular, control del ciclo celular etc. y puede conducir al desarrollo de fenotipos malignos. De este modo, las proteínas quinasa son reguladores clave de todos los aspectos de neoplasias, haciendo que la biología del cáncer y de otras enfermedades, se caracterice por una situación molecular de transmisión de señal y actividad proteína quinasa, aberrante. La desregulación de la actividad proteína quinasa, puede tener lugar por diversos mecanismos. Uno de ellos, es una reordenación genética que genere una proteína híbrida, que contenga, el dominio catalítico de la proteína quinasa unido a otra proteína, como es el caso de la fusión de la tirosina quinasa c-Abl a la región «breakpoint cluster» (BCR) en la leucemia mieloide crónica. Un segundo mecanismo, que produce la disrupción de la función normal, es una mutación que hace a una quinasa constitutivamente activa, como es el caso del oncogén c-Kit

en tumores gastrointestinales. Un tercer mecanismo, implica la expresión aumentada o aberrante de la proteína quinasa o del ligando para la RTK, como por ejemplo, la amplificación de la RTK, HER-2 (= ErbB2=EGFR2) en el cáncer de mama, o la expresión aberrante del factor de crecimiento vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR), que aumentan la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Finalmente, la desregulación de la actividad quinasa por activación de oncogenes o pérdida de genes supresores, puede contribuir también a la tumorigénesis. Por ejemplo, la mutación de la GTPasa Ras, que conduce a desregulación de Raf, en tanto, que la pérdida de función de la proteína fosfatasa PTEN activa la serina/treonina quinasa AKT(1).

Las estrategias convencionales en el tratamiento del cáncer se basan en una combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Sin embargo, dado que la base molecular que subyace en muchos tipos de cáncer es una disfunción de proteína quinasas, estos enzimas constituyen dianas moleculares del mayor interés para el diseño de inhibidores específicos (2).

Inhibidores de la Tirosina Kinasa como estrategia terapéutica

Para llevar a cabo su función, cualquier proteína quinasa debe ser capaz de unir la proteína sustrato y el ATP, antes de que la actividad catalítica pueda transferir el grupo fosfato. De acuerdo con ello, la base de un diseño racional de inhibidores consiste en prevenir la unión de ATP, o del sustrato, o de ambos, de modo que quede bloqueada la función de la proteína quinasa. Aunque la estructura 3D se conoce solamente para menos del 10% de las proteínas quinasas humanas, la información de la estructura de este reducido grupo de proteínas, facilita la predicción y comparación de los sitios de unión a ATP de moléculas relacionadas con los sustratos. Hay que señalar, que el desarrollo de inhibidores de proteína quinasas como agentes terapéuticos, estuvo durante algún tiempo detenida, por la creencia, de que las proteína quinasas no podrían llegar a ser nunca dianas celulares de gran valor. La razón de ello, es la elevada concentración intracelular

de ATP. En un principio, se consideró que esta elevada concentración representaba un obstáculo infranqueable, ya que competiría con los posibles inhibidores, haciendo poco menos que imposible, la inhibición. Por otra parte, el hecho de que todas las proteína quinasas deriven de un ancestro común, hace que todas tengan un mecanismo catalítico común, por lo que se consideró improbable el desarrollo de inhibidores específicos, ya que el bloqueo de la actividad de una determinada quinasa, seguramente inhibiría simultáneamente, procesos fisiológicos no relacionados, lo que podría traer consigo graves efectos secundarios. Al objeto de encontrar compuestos que ejercen su efecto inhibitor sobre proteína quinasas, el procedimiento más extendido, es rastrear grandes colecciones de sustancias químicas, compuestas por cientos de miles de sustancias naturales, o sintéticas. La composición de una librería de estos compuestos, suele estar basada, en la estructura del bolsillo de unión a ATP de una proteína quinasa o de un miembro de la familia, o bien, en la estructura de compuestos conocidos, que se unen al bolsillo de ATP de la quinasa. De este modo, se han identificado compuestos que mimetizan a la molécula de ATP. A veces, en una fase posterior, se modifican para competir con la unión de ATP, inhibiendo así, la actividad quinasa de la proteína. El grado de conservación de los sitios de unión de ATP en las diferentes proteínas quinasas no es absoluto, y es posible por tanto, desarrollar sustancias con elevada selectividad. Además de elevada selectividad, los inhibidores de proteína quinasas deben ser capaces de unirse con una gran afinidad. Idealmente, esta debe ser de varios ordenes de magnitud mayor que la afinidad de la quinasa por ATP porque el inhibidor, solo estará presente en la célula en concentraciones de rango micromolar - nanomolar. Recientemente, se ha desarrollado una nueva estrategia que emplea lo que se denomina «filtros de selectividad» para aumentar la especificidad del inhibidor. Este método, utiliza como diana dos determinantes del bolsillo de unión de ATP. Por un lado, un residuo denominado «gatekeeper» que es un residuo conservado, situado en la vecindad del bolsillo hidrofóbico variable, que constituye el sitio de unión a ATP. El otro, suele ser un residuo cisteína dentro del centro activo. De 491 proteínas quinasas comparadas solo 19 tienen el residuo de cisteína en el lazo

conservado de glicina, una región que forma contactos con el ATP unido. Así pues, combinando ambos objetivos en un inhibidor, esto es, la ocupación del bolsillo hidrofóbico y que alquile el residuo cisteína, se ha llegado a diseñar sustancias, que inhiben selectivamente quinasas muy relacionadas. Este tipo de inhibidores, presentan la ventaja de reducir el riesgo de la generación de mutaciones de resistencia, ya que sería necesario, la aparición de dos mutaciones para producir la resistencia (2,3).

Inhibidores de las proteínas cinasa en el tratamiento del cáncer

Se conocen 7 compuestos capaces de inhibir las proteínas quinasas para el tratamiento de los distintos tipos de cáncer. Los siguientes fármacos y sus dianas terapéuticas que se mencionan a seguir están aprobados por la FDA:

- Mesilato de imatinib: Diana celular BCR-ABL tirosina cinasa y c-kit cinasa, se utiliza en la leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal.
- Geficitinib: diana celular EGFR tirosina cinasa o Erb-1, utilizado en cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Erlotinib: diana terapéutica EGFR tirosina cinasa, utilizado en el cáncer de páncreas avanzado o metastásico en combinación con gemcitabine.
- Sorafenib: diana celular RAF cinasa, VEGFR, PDGFR-beta, Flt 3, p38 alfa, se utiliza en el cáncer renal avanzado y hepatocelular avanzado.
- Sunitinib: actúa sobre múltiples cinasas PDGFR y VEGFR, utilidad en GIST y carcinoma renal.

- Dasatinib; SRC-ABL tirosina cinasa, se utiliza en leucemia mieloide crónica y leucemia linfoblástica aguda cromosoma Philadelphia positivo (3).

Ahora consideraremos la utilidad clínica de los inhibidores de la tirosina quinasa que se disponen en nuestro medio hospitalario para los tumores sólidos de la consulta de oncología de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional “Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho “

Sunitinib

La terapia sistémica en el carcinoma renal ha tenido grandes avances con la introducción de los agentes dirigidos, en el caso de sunitinib, un agente antiangiogénico es actualmente el tratamiento de primera línea para el mantenimiento del carcinoma renal de células claras. Sunitinib es un inhibidor de múltiples cinasas especialmente relacionadas con la angiogénesis, las células malignas característicamente presentan desajuste de los mecanismos de control de la transcripción celular a través de las vías de las cinasas. Sunitinib fue aprobado por la FDA en 2006 al demostrarse la efectividad y seguridad del medicamento en comparación con otras terapias. Desde su aprobación ha sido utilizado en 52 países con buena experiencia en lo que respecta a la supervivencia en los casos considerados como de pronóstico bueno a moderado de acuerdo a los estudios en fase I, II y III. La eficacia se ha demostrado claramente al mejorar la remisión en un 39%, progresión lenta con respecto al estatus basal (46% de tasa de reducción) y mejorar la calidad de vida con respecto a los usuarios de interferón como terapia estándar utilizada anteriormente. En la actualidad sunitinib está siendo probado para la adyuvancia posterior a la nefrectomía en pacientes con alto riesgo de recaídas y micrometástasis, en un estudio realizado por la ECOG se compara la supervivencia en la adyuvancia posterior a nefrectomía en 1300 pacientes comparando con placebo, el objetivo es comparar la supervivencia libre de enfermedad y la tasa de progresión a recaída (3).

En lo que respecta a los tumores del estroma gastrointestinal diversos estudios controlados, doble ciego y comparados con placebo mostraron superioridad con respecto a imatinib en lo que se refiere a la progresión de la enfermedad. El objetivo de los estudios fue evaluar el tiempo de progresión del tumor, la supervivencia libre de enfermedad y la tasa de respuesta comparado con placebo. Los resultados mostraron una media de progresión del tumor en los pacientes tratados con sunitinib de 27.3 semanas comparado con 6.4 semanas con respecto a placebo ($p=0.0001$), la respuesta parcial se observó en 6.8% de los pacientes. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron diarrea, mucositis, lesiones dérmicas y alteraciones en el gusto (4).

Sorafenib

Es una molécula de tamaño pequeño que inhibe la proliferación celular de los tumores y la angiogénesis incrementando la apoptosis en los modelos experimentales. Actúa inhibiendo la serina-treonina cinasa Raf-1 y B-Raf así como los receptores tirosina cinasas del factor de crecimiento endotelial vascular 1,2 y 3 y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas beta. La señalización celular mediada por Raf-1 y el VEGF se ha visto implicada en la patogénesis del carcinoma hepatocelular. En estudios preclínicos in vitro sorafenib mostró actividad antiproliferativa en líneas celulares de cáncer hepático y redujo la angiogénesis incrementando la apoptosis del tumor en modelos murinos. No se disponía de información en estudios controlados sobre la efectividad de sorafenib en el carcinoma hepatocelular ni existía una terapéutica eficaz en los estadios avanzados. En un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado en fase III realizado en 21 países, el objetivo del estudio fue evaluar la supervivencia y el tiempo transcurrido hacia la progresión sintomática. Se asignaron de forma aleatoria 602 pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado sin haber recibido terapia sistémica previa, se comparó sorafenib a dosis de 400 mg dos veces al día contra placebo. La media de supervivencia fue de 10.7 meses para el grupo de

sorafenib comparado con los 7.9 del grupo placebo ($p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en el tiempo de progresión sintomática de los dos grupos (4.1 versus 4.9 meses) la media de progresión radiológica fue de 5.5 meses en el grupo de sorafenib y 2.8 meses en el grupo placebo ($p < 0.001$), en este estudio se concluyó que el sorafenib puede prolongar el tiempo de progresión y la supervivencia hasta 3 meses en los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (5).

Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor de la tirosina cinasa con dianas celulares del factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y c-Kit con lo que se consigue la inhibición de la angiogénesis. Ha demostrado utilidad en el tratamiento de múltiples tumores y como monoterapia en pacientes con carcinoma renal de células claras en los estudios en fase III. El estudio VEG106192, un estudio aleatorio, doble ciego, placebo controlado en fase III evaluó la eficacia y seguridad de pazopanib como monoterapia en pacientes vírgenes a terapia con inhibidor de las tirosina quinasas con diagnóstico de carcinoma renal avanzado. Se asignaron los pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras localmente avanzado o metastásico. El objetivo del estudio fue evaluar la sobrevida libre de progresión y la respuesta tumoral al tratamiento. La muestra fue de 435 pacientes. La media de supervivencia libre de progresión fue significativamente mayor en los pacientes tratados con pazopanib comparado con placebo (9.2 vs 4.2 meses $p < 0.0001$), la tasa de respuesta en los pacientes con pazopanib fue de 30% comparado con 3% de placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, hipertensión, cambios en el color del pelo, náusea, anorexia y vómito. Otros estudios mostraron de igual forma eficacia y sobrevida libre de progresión significativa en los pacientes que recibieron pazopanib con diagnóstico de carcinoma renal de células claras avanzado (6).

Inhibidores de la tirosina quinasa e hipotiroidismo

Se define como hipotiroidismo a la disminución significativa de la T4 con la consiguiente elevación de la hormona tiroestimulante, los individuos que cursan con síntomas severos, niveles de TSH mayores a 10 UI/mL y T4 normal o baja se considera hipotiroidismo clínico. El hipotiroidismo clínico afecta al 1.4-2% de las mujeres y al 0.1-0.2% de los hombres, la prevalencia es mayor en pacientes de edad avanzada, así como en los que tienen antecedentes de enfermedad autoinmune. El hipotiroidismo subclínico se define como la elevación de la TSH por arriba de los rangos normales con niveles normales de tiroxina libre. La prevalencia del hipotiroidismo subclínico es de 7.5-8.5% de las mujeres y 2.8-4.4% de los hombres. Su incidencia es mayor en mujeres arriba de los 60 años llegando hasta el 15-20% (5,6).

La disfunción tiroidea es un efecto adverso poco común en el tratamiento del cáncer, sin embargo, si se ha identificado mayor incidencia en aquellos tratados con inhibidores de la tirosina cinasa en los cuales se ha visto hipotiroidismo y aparición de síntomas relacionados con hipotiroidismo lo cual puede reducir la calidad de vida de los pacientes. La incidencia de hipotiroidismo es variable dependiendo del tipo de fármaco utilizado. Los mecanismos por los cuales se produce la disfunción tiroidea son variables; se ha postulado que los inhibidores de la tirosina cinasa inducen atrofia de la glándula a través de la disminución de la vascularización, reduciendo así la síntesis de las hormonas tiroideas con la consiguiente depleción de las reservas de yodo (6,7).

En una revisión reciente se describió que la inhibición de VEGFR redujo la microvasculatura micropapilar y la luz de los capilares tiroideos provocando isquemia y disminución del flujo sanguíneo a la tiroides. Otra hipótesis postulada por Mannavola et al muestra que existe depleción de las reservas de yodo durante el periodo ON de la terapia con sunitinib el cual fue reversible en el periodo OFF, una última hipótesis postulada por Wong et al muestra que los inhibidores de la tirosina cinasa inducen actividad de los anticuerpos antitiroperoxidasa tiroidea lo cual puede explicar la aparición tardía de hipotiroidismo con el uso de sunitinib. Wolter y colaboradores encontraron anticuerpos antitiroideos positivos en un

pequeño grupo de pacientes con elevación de la TSH que utilizaron terapia con TKI. El efecto del sorafenib en la fisiología tiroidea no es del todo claro, se ha visto que al inhibir el VEGFR y el PDGFR hay intervención en la señalización de la TSH involucrando la vía del RAF. Los estudios con imatinib en cuanto a la disfunción tiroidea no han mostrado un mecanismo claro en su patogenia (8,9).

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Existen diversos estudios en los que se ha estimado la prevalencia del hipotiroidismo asociado al uso de inhibidores de la tirosina quinasa los cuales se mencionan a continuación.

En el estudio de Wolter et al (2008) se buscó determinar la incidencia y severidad del hipotiroidismo desarrollado de novo en los pacientes tratados con sunitinib, el estudio fue de tipo observacional, unicéntrico y prospectivo que incluyó 74 pacientes con seguimiento de 2005 a 2007 con diagnóstico de carcinoma renal de células claras y GIST refractario. Se evaluó la función tiroidea de los pacientes al día 1 y 28 de cada ciclo de tratamiento determinándose los niveles de TSH, T3, y T4 así como anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina. Se eligieron 59 de los 74 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Del total de pacientes 16 (27%) desarrollaron hipotiroidismo clínico o subclínico requiriendo suplementación con hormona tiroidea. 20 pacientes no desarrollaron ninguna anomalía clínica o bioquímica sugerente de hipotiroidismo. Las anomalías de la función tiroidea se observaron de forma temprana con una media de aparición a las 4 semanas de iniciado el tratamiento. Con estos hallazgos concluyeron que el sunitinib puede inducir hipotiroidismo clínico o subclínico (10).

Con respecto a sorafenib Tamaskar et al realizaron un estudio retrospectivo de la incidencia de anomalías en la función tiroidea de 39 pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico. De los 39 pacientes evaluados 16 (41%) presentaron alteraciones en los valores de laboratorio para la función tiroidea durante el tratamiento con sorafenib. El tiempo promedio para desarrollar alteraciones tiroideas fue de 1.8 meses, el hipotiroidismo bioquímico se presentó en 7 pacientes (18%) durante el tratamiento el cual se observó a los 2-4 meses de iniciado el tratamiento con sorafenib. 6 de estos pacientes tuvieron elevación leve de la TSH (5.5-10.0 UI) un paciente desarrolló hipotiroidismo de forma rápida con valores de TSH hasta de 160 UI, un paciente presentó niveles de TSH normales pero con disminución de la T4 y T3 por 4 meses posteriores a suspender la terapia con sorafenib (11).

Pazopanib es otro inhibidor de la tirosina cinasa el cual ha mostrado eficacia en el carcinoma renal de células claras. La incidencia y severidad de la disfunción tiroidea ha sido evaluada en 578 pacientes de 3 estudios. Los resultados mostraron que 37 pacientes (6%) presentaron elevación de la TSH con respecto a los niveles iniciales, 167 (29%) tuvieron elevación de la TSH mayor a 5 UI durante el tratamiento, 97 (17%) presentaron valores entre 5-10 UI durante el tratamiento y 25 (4%) mostraron valores mayores a 20 UI durante el tratamiento. El hipertiroidismo se presentó en 1% de los pacientes, pazopanib fue evaluado en estudios en fase III para el carcinoma renal de células claras localmente avanzado reportándose una incidencia de hipotiroidismo menor al 10% (12).

Estudio	Tipo de estudio	Inhibidor de tirosina cinasa	No. de pacientes	Resultados Hipotiroidismo
Wolter et al. 2008	Prospectivo	Sunitinib	59	clínico 27% subclínico 34%
Tamaskar et al. 2008	Retrospectivo	Sorafenib	39	18%
Wolter et al. 2011	Prospectivo	Pazopanib	59	6%.
De Groot et al. 2007	Prospectivo	Imatinib	11	100% (aumento de requerimientos)
Clement et al. 2008	Prospectivo	Sorafenib	38	30%
Schmidinger et al 2011	Prospectivo	Sunitinib/ Sorafenib	87	36.1%

Tabla 1. Tabla comparativa de estudios realizados mostrando desarrollo de hipotiroidismo con uso de inhibidores de tirosina cinasa.

2. JUSTIFICACION

El cáncer como problema de salud pública ha cobrado importancia en los últimos años no solo porque representa erogaciones importantes a los sistemas de salud de los países además que afecta a personas en edad productiva limitando la calidad de vida de las mismas. Con los avances en la terapia de las neoplasias malignas se ha logrado establecer terapias blanco dirigidas contra moléculas específicas como es el caso de los inhibidores de la tirosina cinasa para diversos tumores sólidos y neoplasias malignas. Sin embargo, muchos de los efectos de estos fármacos están bien descritos en la literatura mundial, efectos que han sido observados con la aplicación clínica de los medicamentos antes mencionados. Debido a que no se dispone en la población de este Hospital de Especialidades estadísticas sobre los efectos adversos sobre la función tiroidea de los inhibidores de la tirosina cinasa en el tratamiento de las neoplasias sólidas y al considerar que nuestro medio no es carente de yodo de forma endémica y/o nutricional se buscó integrar una base de datos en la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho” que sirviera como anclaje a posteriores estudios no solo en oncología sino en las diversas ramas en las que se utiliza la terapia dirigida.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce la incidencia del hipotiroidismo clínico y subclínico como efecto adverso en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa como tratamiento para neoplasia sólida en la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional IMSS Puebla.

4. PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la incidencia del hipotiroidismo y factores asociados en los pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa como tratamiento para el carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular y tumor del estroma gastrointestinal avanzado?

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El reporte de disfunción tiroidea en la población de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional IMSS Puebla con diagnóstico de neoplasia sólida que reciben inhibidor de tirosina cinasa debe ser concordante con lo reportado en literatura mundial.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Determinar la incidencia del hipotiroidismo y factores asociados en los pacientes de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Gral. De Div. Manuel Ávila Camacho” con diagnóstico de neoplasia sólida que reciben inhibidores de la tirosina cinasa como tratamiento.

6.2 Objetivos Específicos

- Determinar el género en el que se presenta con más frecuencia el hipotiroidismo en los pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa.
- Determinar el promedio de edad en el que se presenta con mayor frecuencia el hipotiroidismo en los pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa.
- Identificar el inhibidor de la tirosina cinasa con el que se desarrolla mayormente hipotiroidismo.
- Determina los niveles de hormona estimulante de tiroides en pacientes con uso de inhibidor de tirosina cinasa.
- Determinar los niveles de tiroxina libre en los pacientes con uso de inhibidor de tirosina cinasa.
- Determinar el diagnostico histopatológico que más se relaciona al desarrollo de hipotiroidismo posterior a terapia con inhibidor de la tirosina cinasa.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Diseño Del Estudio

Descriptivo

- **Características del estudio**

- a) Por la participación del investigador: observacional
- b) Por la temporalidad del estudio: transversal
- c) Por la direccionalidad: retrospectivo
- d) Por la información obtenida: prolectivo
- e) Por la institucionalidad: unicéntrico
- f) Por el tipo de población: homodémico.

7.2 Ubicación Espacio Y Tiempo

En este trabajo se estudió a los pacientes del servicio de oncología médica de la UMAE General de División “Manuel Ávila Camacho” IMSS-Puebla con diagnóstico de carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular y tumor del estroma gastrointestinal avanzados que reciben inhibidores de la tirosina cinasa (sunitinib, sorafenib, imatinib y pazopanib).

7.3 Estrategia De Trabajo

Se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular y tumor del estroma gastrointestinal de la consulta de oncología médica del Hospital de Especialidades UMAE IMSS Puebla registrando el nombre, edad, sexo, niveles de hormona estimulante de tiroides, niveles de tiroxina libre, diagnostico (estirpe

histológica) y tipo de inhibidor de tirosina cinasa usado. Se analizaron las pruebas de función tiroidea solicitadas de manera rutinaria durante el seguimiento de control en consulta externa de oncología médica y se realizó la base de datos con los datos de los pacientes y los resultados de las pruebas.

7.4 Marco Muestral

7.4.1. Población Fuente

Pacientes del Hospital de Especialidades Puebla CMN UMAE “Manuel Ávila Camacho” con diagnóstico de neoplasia sólida y uso de inhibidor de tirosina cinasa.

7.4.2. Población Elegida

En este trabajo se estudió a los pacientes del servicio de oncología médica con diagnóstico de carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular y tumor del estroma gastrointestinal que reciben inhibidores de la tirosina cinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib e imatinib) como tratamiento en registro.

7.4.3. Criterios de Selección

7.4.3.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular y tumor del estroma gastrointestinal avanzados que hayan recibido inhibidores de la tirosina cinasa como tratamiento.

7.4.3.2. Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años

7.4.3.3. Criterios de Eliminación

- Que la hoja de recolección de datos este incompleta o falten datos.
- Defunción del paciente durante el periodo de tratamiento.

7.5 Tamaño De La Muestra

Se incluyeron en este estudio 18 pacientes con diagnóstico de neoplasia solida (tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma renal de células claras o hepatocarcinoma) que recibieron terapia con algún inhibidor de la tirosina cinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib e imatinib).

7.6 Variables Y Escala De Medición

VARIABLES DE LA POBLACIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	EQUIPO
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	_____
Sexo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino Femenino	_____

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
Hormona Estimulante de Tiroides	Cuantitativa	Continua	UI/ml	Química seca
Tiroxina libre	Cuantitativa	Continua	Ng/dl	Química seca

VARIABLE CONFUSORA

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
Patología Tiroidea secundaria	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No	_____
Estirpe histológica	Cualitativa	Nominal no binaria	_____	_____

7.7 Características De Las Variables

Variable independiente: Pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular y tumor del estroma gastrointestinal avanzado que reciben inhibidores de la tirosina cinasa como tratamiento paliativo.

Variable dependiente: incidencia de hipotiroidismo en los pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa como tratamiento paliativo para tumores sólidos.

EDAD:

Definición conceptual: tiempo que una persona ha vivido a contar desde que nació.

Definición operacional: número de años de los pacientes con neoplasia sólida en tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa que presentan hipotiroidismo.

GENERO:

Definición conceptual: conjunto de características físicas, genéticas y sociales que hacen la diferencia entre hombre y mujer.

Definición operacional: género masculino o femenino de los pacientes con neoplasia sólida en tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa que desarrollan hipotiroidismo.

HORMONA TIROESTIMULANTE:

Definición conceptual: glicoproteína de 211 aminoácidos producida por la hipófisis que regula la producción de hormonas tiroideas.

Definición operacional: UI/ml de tiotropina en los pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa como tratamiento de los tumores sólidos.

TIROXINA:

Definición conceptual: principal tipo de hormona tiroidea secretada por las células foliculares de la glándula tiroides.

Definición operacional: ng/dL de tiroxina en los pacientes que reciben inhibidores de la tirosina cinasa como tratamiento paliativo para los tumores sólidos.

PATOLOGÍA TIROIDEA SECUNDARIA: (HIPOTIROIDISMO):

Definición conceptual: alteración funcional o estructural de la glándula tiroides.

Definición operacional: presencia de hipotiroidismo la cual es objetivamente medida con niveles de hormona estimulante de tiroides, nivel superior a 4 UI/mL.

ESTIRPE HISTOLÓGICA:

Definición conceptual: Raíz, tronco de familia, linaje celular.

Definición operacional: tipo de neoplasia, carcinoma hepatocelular, cáncer renal o tumor del estroma gastrointestinal, analizado a partir de microscopia e inmunohistoquímica en pacientes seleccionados y que reciban tratamiento con inhibidor de tirosina cinasa.

7.8 Método De Recolección De Datos

Se realizó la recopilación con el llenado correspondiente de la hoja de recolección de recolección de datos con los pacientes que recibieron o cursan actualmente tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa con diagnóstico de tumores sólidos de la consulta externa de oncología médica.

7.9 Técnica Y Procedimiento

Se identificó a pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras, carcinoma hepatocelular y tumor del estroma gastrointestinal avanzado que hayan recibido tratamiento con inhibidores de tirosina cinasa.

Se realizó un censo de pacientes con el tratamiento antes mencionado con la hoja de recolección de datos. Se registró la determinación de las hormonas tiroideas realizado de manera rutinaria en consultas de control anotando los resultados del perfil tiroideo integrándolos a la base de datos.

Una vez completa la recolección de datos se realizó estadística descriptiva para determinar los porcentajes, promedios e incidencia de las variables descritas redactando el reporte de los datos obtenidos.

7.10 Análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizó la media como la medida de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión y rangos.

Para las variables cualitativas se aplicó el cálculo de porcentajes. Por ser un estudio descriptivo no se aplicó ninguna fórmula de estadística inferencial.

8. LOGÍSTICA

8.1 Recursos Humanos

- Investigador principal.
- Asesores expertos

8.2 Recursos Materiales

- Expedientes clínicos
- Material bibliográfico recopilado
- Hojas de recolección de datos
- Papelería, computadora, impresora, Paquete para análisis estadístico

8.3 Recursos Financieros

- Recursos propios del investigador principal
- Recursos del Hospital de Especialidades UMAE Puebla Centro Médico Nacional “Gral. Manuel Ávila Camacho”.

9. RESULTADOS

Se realizó el análisis de los expedientes de 118 pacientes con diagnóstico de alguna neoplasia sólida (carcinoma renal de células claras, hepatocarcinoma, tumor del estroma gastrointestinal) que cursaran terapia con inhibidor de tirosina cinasa (imatinib, pazopanib, sorafenib o sunitinib) que cumplieron con los criterios de inclusión en los que se analizaron las siguientes variables:

9.1 Características demográficas de los pacientes que recibieron inhibidor de tirosina cinasa.

Se realizó el análisis de las variables demográficas edad y género de los pacientes con neoplasia sólida que recibieron terapia con inhibidor de tirosina cinasa

9.1.1 Edad de los pacientes que con diagnóstico de neoplasia sólida que recibieron inhibidor de tirosina cinasa.

La muestra estudiada muestra una media de edad de 63.5 ± 9.79 años. El grupo de edad más frecuente que recibe terapia con inhibidor de tirosina cinasa en la 6ta década de la vida. Con la siguiente estadística descriptiva. (Tabla1; Gráfico 1; Gráfico 2).

	No.	Mínimo (años)	Máximo (años)	Media	Moda	Mediana	Desviación Estándar	Varianza	Coficiente de Variación	Error típico
Pacientes	18	45	80	63.5	57	61.5	9.799	96.029	0.154	2.31

Tabla 1. Estadística descriptiva de la edad de los pacientes que recibieron inhibidor de tirosina cinasa.

EDAD DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA

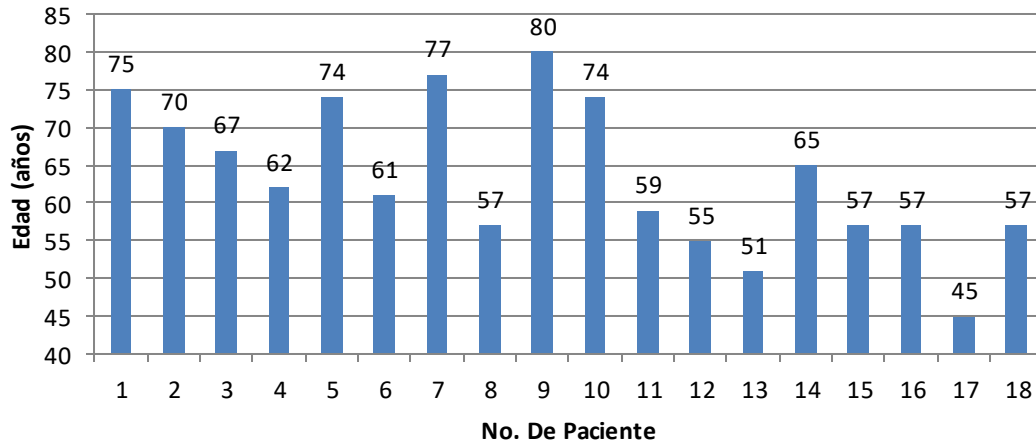


Gráfico 1. Edad de cada uno de los pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

GRUPO DE EDAD DE PACIENTES QUE RECIBIERON INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA

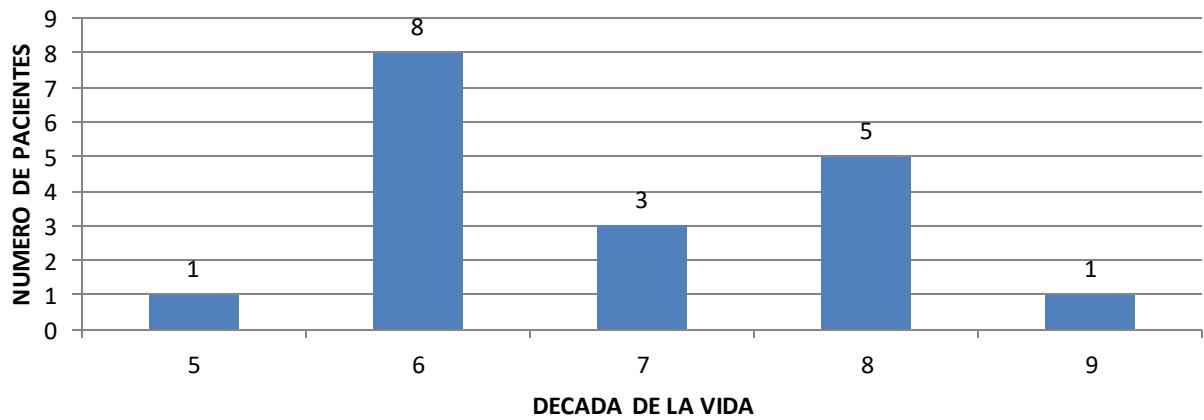


Gráfico 2. Grupo de Edad de los pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

El grupo de edad que predomina de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante la terapia con inhibidor de tirosina cinasa fue la 6ta década de la vida (3 pacientes) seguido de la 8va década de la vida (1 paciente). (Gráfico 3)

GRUPO DE EDAD Y PRESENTACION DE HIPOTIROIDISMO

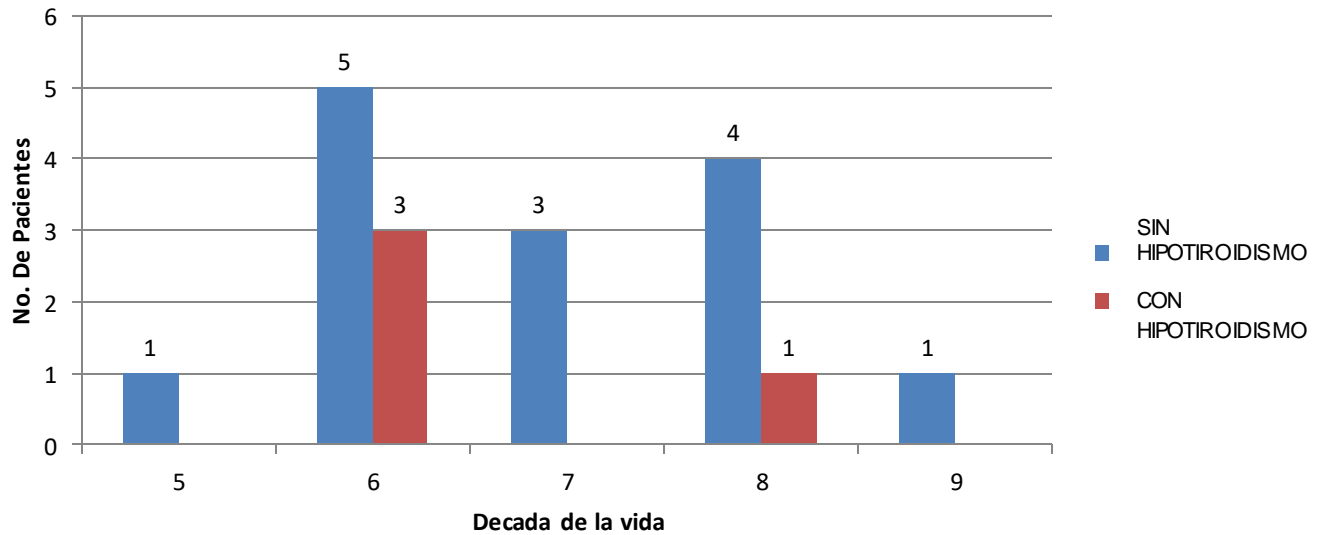


Gráfico 3. Grupo de edad de los pacientes de acuerdo al desarrollo de hipotiroidismo.

9.1.2 Género de los pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida que recibieron terapia con inhibidor de tirosina cinasa.

De la muestra estudiada se reportaron 7 mujeres con un 38.9% (7 pacientes) y 11 hombres con un 61.1% (11 pacientes). (Tabla 2; Grafico 4).

PACIENTES	NO.	PROPORCIÓN	IC	RAZÓN	IC	%	ERROR TÍPICO
Femenino	7	0.388	0.203-0.613	0.63	0.254-1.58	38.9	0.37
Masculino	11	0.611	0.386-0.796	1.57	0.629-3.924	61.1	0.30

Tabla 2. Estadística descriptiva del género de los pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

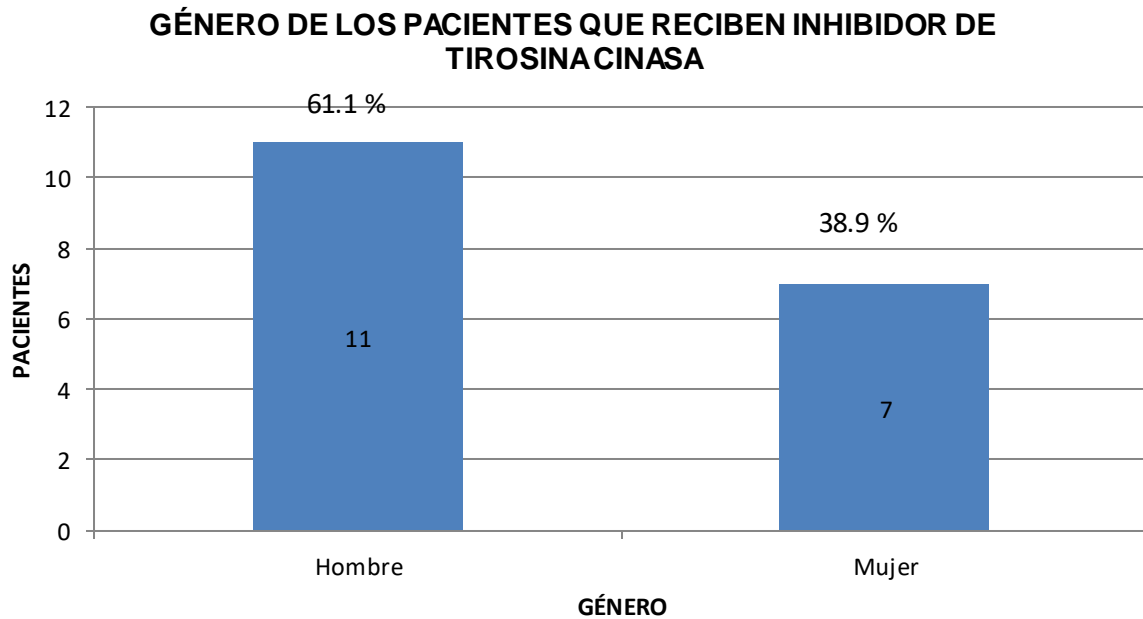


Gráfico 4. Género de los pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

9.2 ANÁLISIS DE LA FUNCION TIOIDEA DE LOS PACIENTES EN TRAPIA CON INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA.

El hipotiroidismo es de los efectos secundarios mejor conocidos con el uso de inhibidores de la tirosina cinasa, en este estudio se realizó la evaluación de la función tiroidea por medio de la medición de niveles de hormona estimulante de tiroides y niveles de tiroxina libre. Se realizó también un tamizaje con los niveles de hormona estimulante de tiroides para discriminar la presentación clínica y subclínica así como la necesidad o no de terapia de reemplazo hormonal.

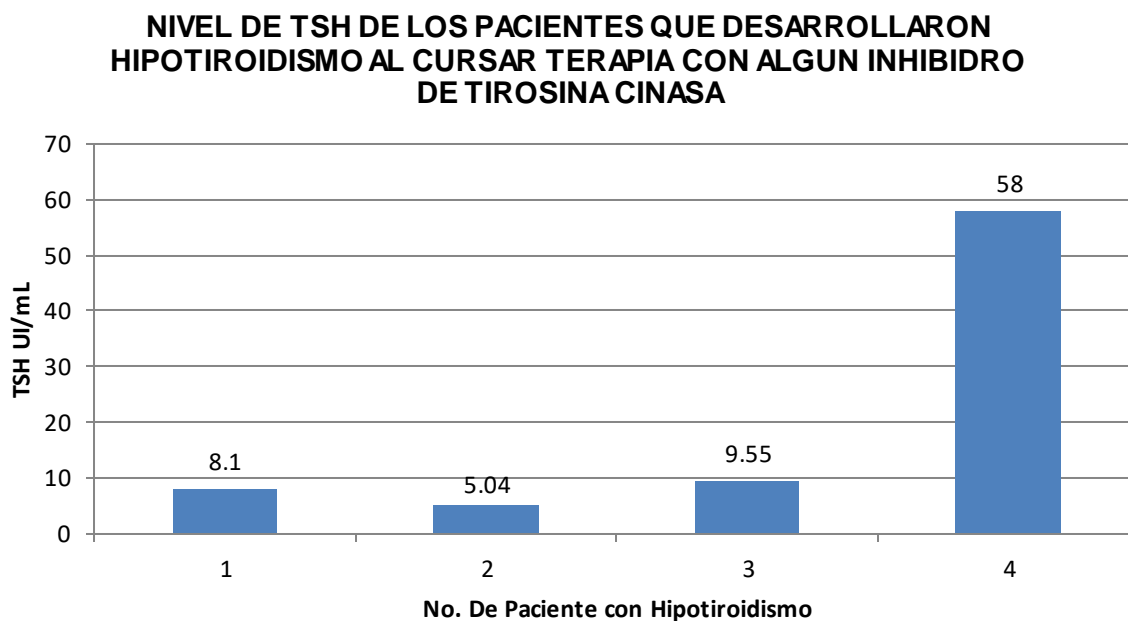
9.2.1 Hormona estimulante de tiroides de los pacientes que recibieron terapia con algún inhibidor de la tirosina cinasa.

Dentro de los pacientes con presencia de afección tiroidea se observó hipotiroidismo subclínico en 3 pacientes 75%, con reporte de niveles de TSH 8.1 UI/mL, 5.04 UI/mL y 9.55 UI/mL. Se presentó solo 1 paciente con presencia de hipotiroidismo con expresión clínica, con TSH 58.0 UI/mL.

Presentan una media de 6.08 UI/dL, DE 13.174 y una varianza de 173.55, con un CV de 2.166. Error típico de 3.10 (Tabla 3; Gráfica 5).

	No.	MÍNIMO UI/ML	MÁXIMO UI/ML	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VARIANZA	COEFICIENTE DE VARIACIÓN	ERROR TÍPICO
Pacientes	4	5.04	58	7.56	13.174	173.55	2.166	3.10

Tabla 3. Estadística descriptiva de los niveles de TSH de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante la terapia con inhibidor de tirosina cinasa.



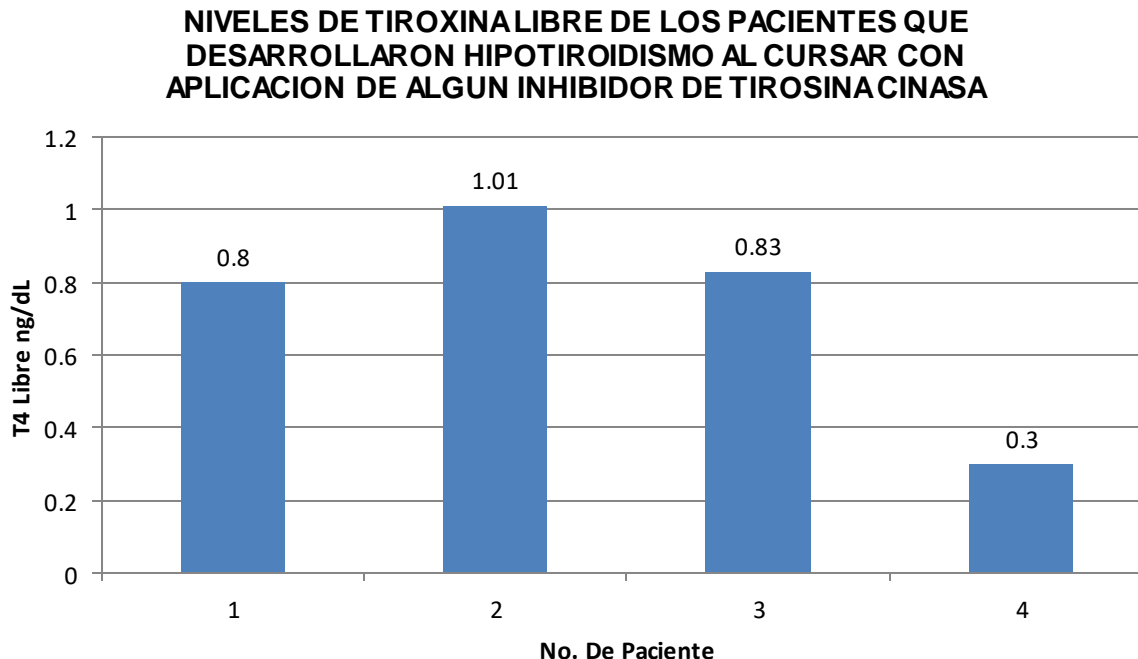
Gráfica 5. Niveles de TSH en pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

9.2.2 Tiroxina libre en los pacientes que reciben terapia con algún inhibidor de la tirosina cinasa.

Los pacientes con reporte de hipotiroidismo reportaron niveles de tiroxina libre de 0.8 ng/dL, 1.01 ng/dL, 0.83 ng/dL y 0.3 ng/dL. Con un mínimo de 0.3 ng/dL máximo de 1.02 ng/dL y una media de 0.73 . Con los siguientes datos en estadística descriptiva. (Tabla 4; Gráfica 6)

	No.	Mínimo ng/dL	Máximo ng/dL)	Media	Desviación Estándar	Varianza	Coefficiente de Variación	Error típico
Pacientes	4	0.3	1.01	0.73	0.304	0.93	0.416 (41.6%)	0.071

Tabla 4. Estadística descriptiva de los niveles de tiroxina libre de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante la terapia con inhibidor de tirosina cinasa.



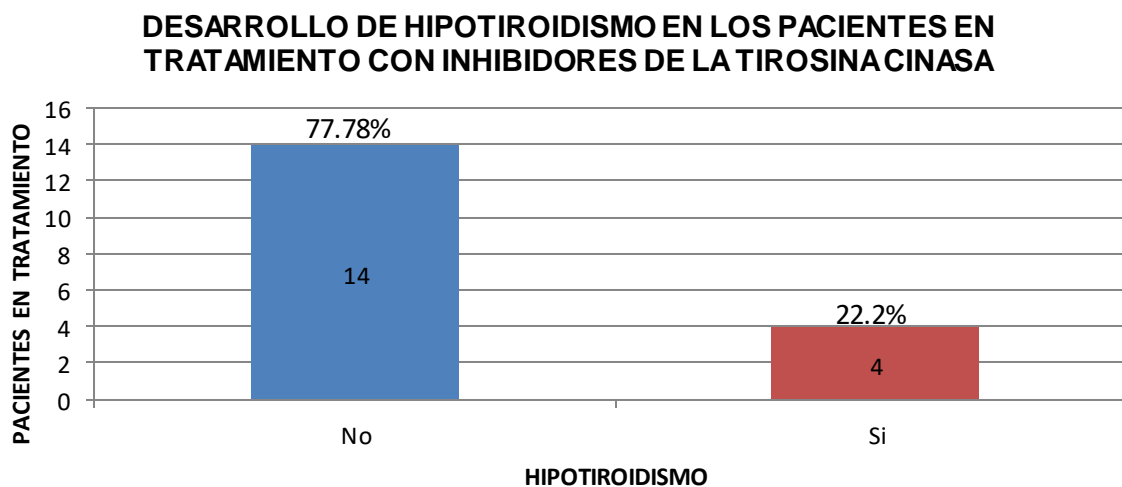
Gráfica 6. Niveles de T4 Libre en los pacientes que reciben algún inhibidor de tirosina cinasa.

9.2.3 Patología tiroidea secundaria, evaluación del desarrollo de hipotiroidismo y tipo de presentación en los pacientes con neoplasia sólida que reciben terapia con inhibidor de tirosina cinasa.

Se realizó la revisión de la cuantificación de Hormona estimulante de Tiroides y de tiroxina libre de 18 pacientes con diagnóstico de neoplasia solida los cuales mantenían tratamiento con algún inhibidor de tirosina cinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib o imatinib) para observar la presencia de hipotiroidismo. Se presentó hipotiroidismo en 4 pacientes, una incidencia acumulada de 22.2%. (Tabla 5; Gráfica 7)

HIPOTIROIDISMO	NO.	PROPORCIÓN	IC	RAZÓN	IC	%	ERROR TÍPICO
Con hipotiroidismo	4	0.222	0.090-0.452	0.285	0.098-0.825	22.2%	0.499
Sin hipotiroidismo	14	0.777	0.547-0.910	3.5	1.211-10.110	77.7%	0.267

Tabla 5. Estadística descriptiva de la presentación de hipotiroidismo en los pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

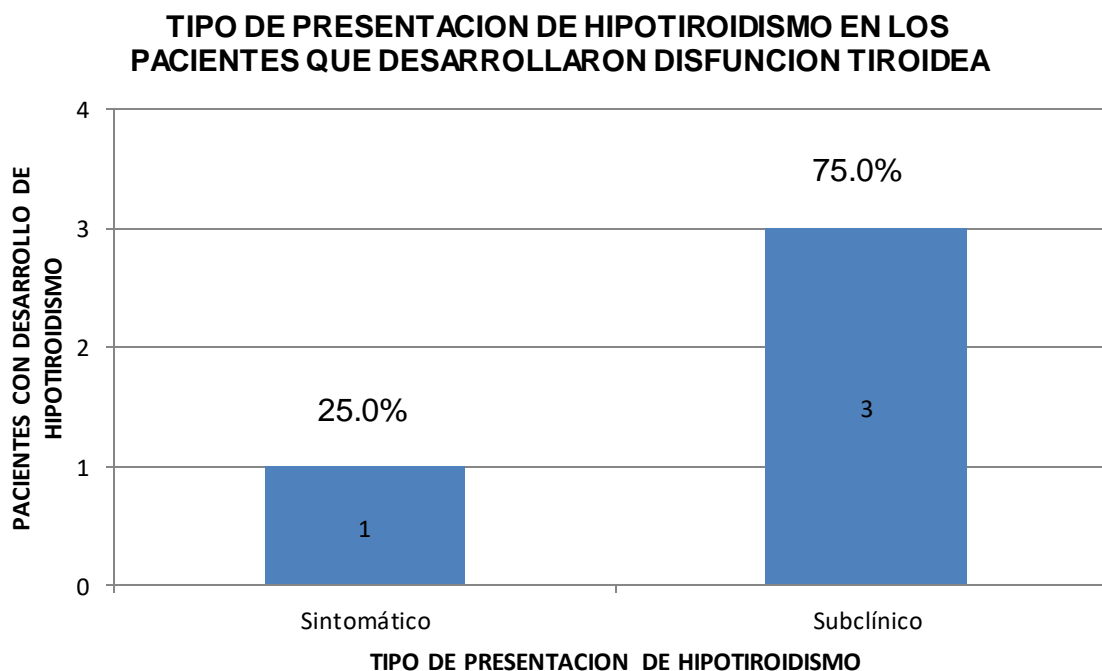


Gráfica 7. Hipotiroidismo en pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

La forma de presentación de hipotiroidismo que predominó en la muestra fue la subclínica con un 75% sin necesidad de terapia de sustitución, por otro lado se presentó hipotiroidismo en forma sintomática en 25%. (Tabla 6; Gráfica 8)

PRESENTACION DE HIPOTIROIDISMO	NO.	PROPORCIÓN	IC	RAZÓN	IC	%	ERROR TÍPICO
Hipotiroidismo Subclínico	3	0.75	0.300-0.954	3.0	0.429-20.93	75%	0.576
Hipotiroidismo Clínico	1	0.25	0.045-0.699	0.333	0.047-2.23	25%	0.99

Tabla 6. Estadística descriptiva del tipo de presentación de hipotiroidismo desarrollado por los pacientes en terapia con inhibidor de tirosina cinasa.



Gráfica 8. Tipo de presentación de Hipotiroidismo en los pacientes que reciben algún inhibidor de la tirosina cinasa.

9.3 Evaluación de los factores que pudieron haber afectado el desarrollo o no de disfunción tiroidea.

Además de la evaluación objetiva de la función tiroidea se tomaron de los expedientes diferentes datos que afectan el desarrollo de hipotiroidismo, en primer lugar el diagnóstico específico de neoplasia del paciente y en segundo lugar el inhibidor de tirosina cinasa elegido para terapia ya que el desarrollo de hipotiroidismo por los mismo se ha descrito en diferente incidencia en cada uno.

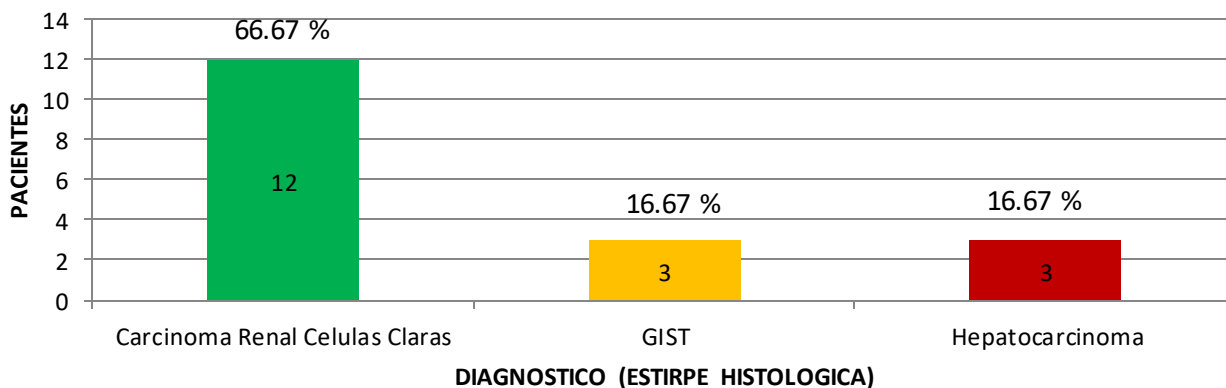
9.3.1 Diagnóstico de los pacientes que reciben terapia con inhibidor de la tirosina cinasa.

Se estudiaron pacientes con los siguientes diagnósticos, carcinoma renal de células claras 66.7% (12 pacientes) proporción 0.66, error muestral 0.28, Hepatocarcinoma 16.7% (3 pacientes) proporción 0.167, error muestral 0.57, Tumor del estroma gastrointestinal 16.7% (3 pacientes) proporción de 0.167, error muestral 0.57. (Tabla 7; Gráfica 9)

DIAGNOSTICO	NO.	PROPORCIÓN	IC	RAZÓN	IC	%	ERROR TÍPICO
Carcinoma Renal de Células Claras	12	0.666	0.437-0.837	2.0	0.777-5.143	66.6%	0.288
Tumor del estroma gastrointestinal	3	0.166	0.058-0.392	0.2	0.620-0.645	16.6%	0.576
Hepatocarcinoma	3	0.166	0.058-0.392	0.2	0.620-0.645	16.6%	0.576

Tabla 7. Estadística descriptiva del diagnóstico que presentan los pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa.

DIAGNOSTICO DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN INHIBIDOR DE LA TIROSINACINASA



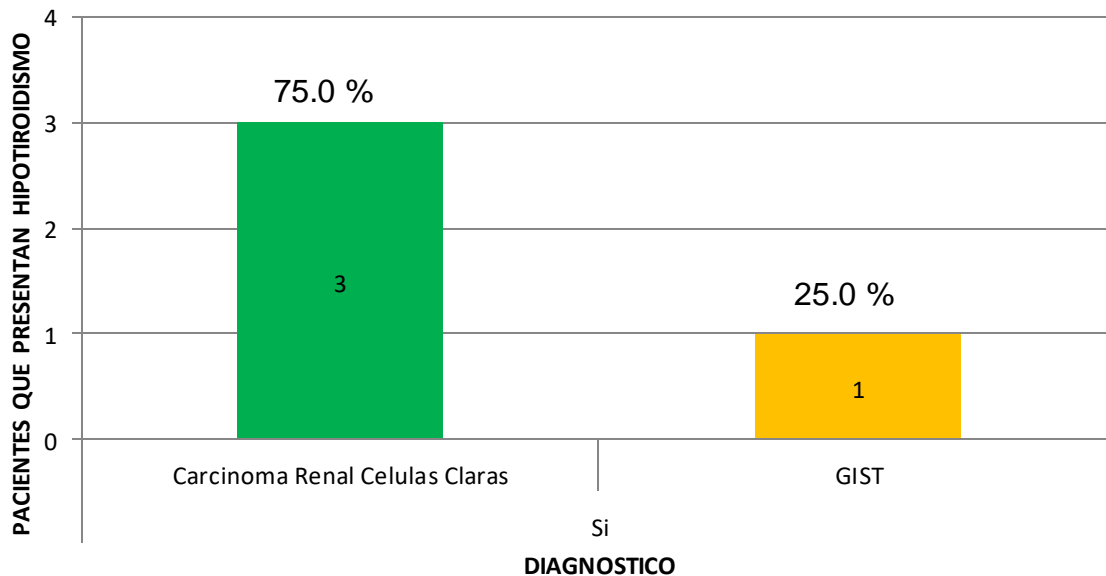
Gráfica 9. Diagnostico (estirpe histologica) de los pacientes en terapia con inhibidor de tirosina cinasa.

El diagnostico (estirpe histológica) que más se relacionó a desarrollo de disfunción de la glándula tiroides durante la terapia con inhibidor de tirosina cinasa fue Carcinoma renal de células claras en un 75%, seguido de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en un 25%. (Tabla 8; Gráfica 10).

DIAGNOSTICO	NO.	PROPORCIÓN	IC	RAZÓN	IC	%	ERROR TÍPICO
Carcinoma Renal de Células Claras	3	0.75	0.300-0.954	3.0	0.429-20.93	75%	0.576
Tumor del estroma gastrointestinal	1	0.25	0.0456-0.699	0.33	0.047-0.232	25%	0.99

Tabla 8. Estadística descriptiva de los diagnósticos de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante la terapia con inhibidor de tirosina cinasa.

DIAGNÓSTICO DE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON HIPOTIROIDISMO DURANTE LA TERAPIA CON INHIBIDOR DE TIROSINACINASA



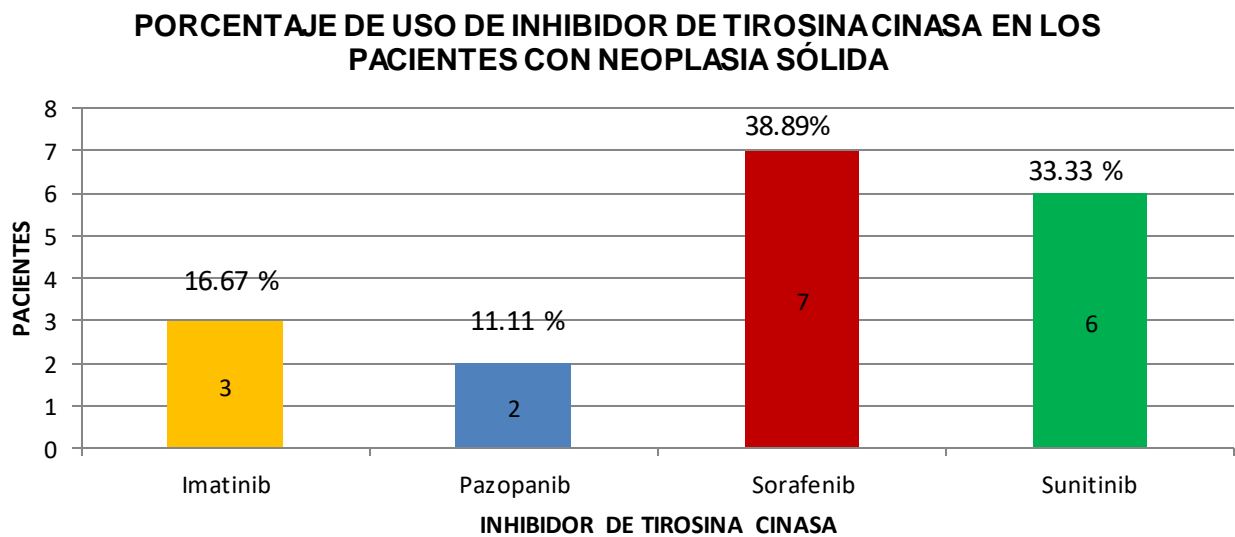
Gráfica 10. Diagnóstico de los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante la terapia con algún inhibidor de tirosina cinasa.

9.3.2 Inhibidor de Tirosina Cinasa utilizado en los pacientes con neoplasia.

En la muestra estudiada curso con tratamiento con alguno de los inhibidores de tirosina cinasa especificados, 3 pacientes con imatinib (16.7%) proporción 0.167, , error Muestral 0.57, 2 pacientes con Pazopanib (11.1%) proporción 0.11, error muestral 0.70, 7 pacientes con sorafenib (38.9%) proporción 0.389, , error muestral 0.37 y 6 pacientes con sunitinib (33.3%) proporción 0.33, error muestral 0.40 (Tabla 9; Gráfica 11).

INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA	NO.	PROPORCIÓN	IC	RAZÓN	IC	%	ERROR TÍPICO
IMATINIB	3	0.166	0.058-0.392	0.20	0.062-0.645	16.6%	0.576
PAZOPANIB	2	0.111	0.031-0.328	0.125	0.032-0.488	11.1%	0.706
SORAFENIB	7	0.388	0.203-0.613	0.63	0.254-1.589	38.8%	0.377
SUNITINIB	6	0.333	0.162-0.562	0.50	0.194-1.285	33.3%	0.407

Tabla 9. Estadística descriptiva de los inhibidores de tirosina cinasa usados en el estudio.

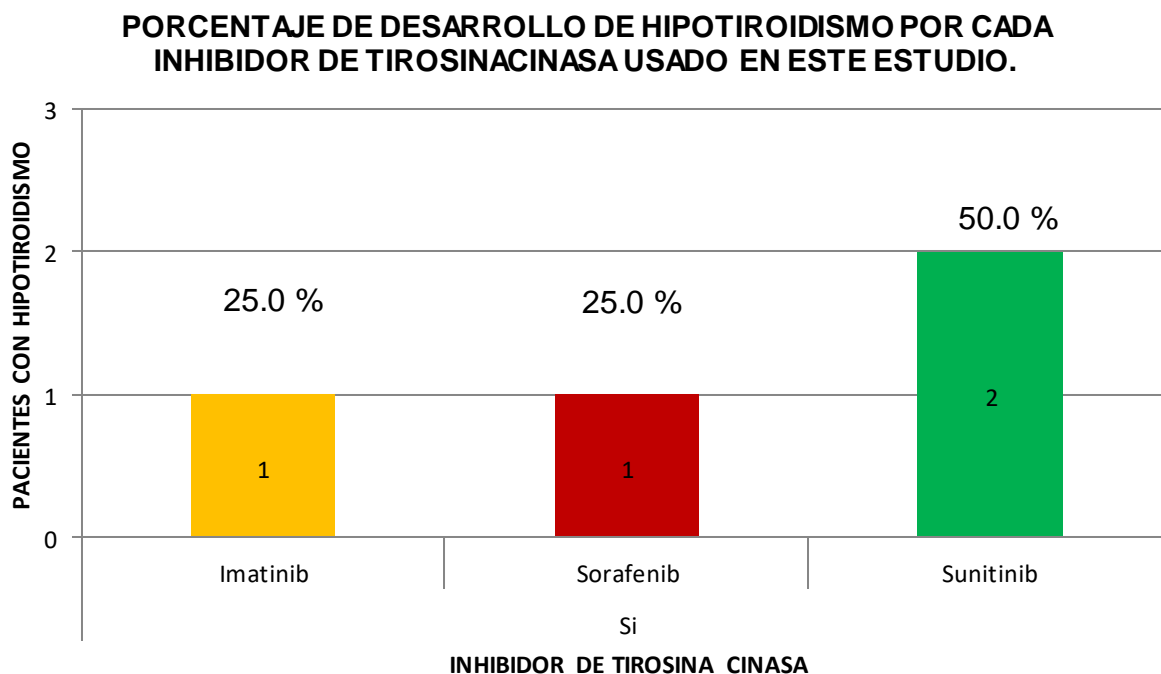


Gráfica 11. Inhibidor de tirosina cinasa utilizado en la población estudiada.

Dentro de los inhibidores de tirosina cinasa analizados en este estudio predominó el desarrollo de hipotiroidismo con el uso de sunitinib en un 50% de los pacientes con disfunción tiroidea, 25% de los pacientes con hipotiroidismo lo desarrollaron con uso de imatinib y sorafenib en ambas terapias. (Tabla 10; Gráfica 12).

INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA	NO.	PROPORCIÓN	IC	RAZÓN	IC	%	ERROR TÍPICO
IMATINIB	1	0.250	0.045-0.699	0.333	0.047-2.326	25%	0.99
SORAFENIB	1	0.250	0.045-0.699	0.333	0.047-2.326	25%	0.99
SUNITINIB	2	0.50	0.150-0.850	1.0	0.176-5.664	50%	0.706

Tabla 10. Estadística descriptiva de los inhibidores de tirosina cinasa que se relacionaron al desarrollo de hipotiroidismo.



Gráfica 12. Inhibidor de tirosina cinasa utilizado en los pacientes que desarrollaron hipotiroidismo durante la terapia

10. DISCUSIÓN

Desde el reporte del descubrimiento de la asociación de hipotiroidismo con el uso de inhibidores de la tirosina cinasa se ha recomendado fuertemente el seguimiento de la función tiroidea durante el uso de los mismos. A nivel global se ha reportado la incidencia de hipotiroidismo en diferentes estudios tanto prospectivos como retrospectivos.

En este estudio se toma en cuenta población de 18 pacientes con un rango de 40 a 80 años, en comparación con estudios internacionales, en el estudio realizado por Tamaskar et al. en 2008 toma una población con una edad media de 68 años (51 a 87 años). D. Mannavolla et al, toma una población con un rango de edad 40 a 75 años. La moda de edad en este estudio es de 57 años, siendo una población similar a los estudios de comparación, a pesar de la DE reportada de siendo posible este dato por el amplio rango de edades en la población elegida. (11, 13).

En cuanto al género de la población de este estudio se observa un predominio de pacientes género femenino sobre masculino, en otros estudios Tamaskar et al toma una población distribuida en 6 pacientes género femenino y 10 pacientes género masculino, Mannavola en 2007 toma una población con una distribución de 13 pacientes masculinos y 11 del género femenino, en otro estudio prospectivo realizado en 2011 por Shinohara et al. toma una población de 17 pacientes, 10 género masculino y 7 género femenino. En el análisis de las muestras de diferentes estudios en muy variable la distribución de géneros. Comparando distribuciones equitativas a este estudio se observa el de Tamaskar et al. con un predominio del género masculino (11,13,14).

La incidencia de afección en la función tiroidea por hipotiroidismo se ha reportado ya en múltiples estudios, en comparación con este estudio se han realizado con un solo inhibidor de la tirosina cinasa, por ejemplo Rini et al, en un estudio retrospectivo en 2007 reporta incidencia de hipotiroidismo en 85% con uso de sunitinib, realizado 66 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células

claras (8). En 2008 Clement et al. Y Tamaskar et al. realizan estudios prospectivo y retrospectivo respectivamente con 38 y 39 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal de células claras que recibían terapia con sorafenib, reportando una incidencia en el estudio prospectivo de 30% y en el estudio retrospectivo de 18% (11,15). Así con el uso de imatinib existen reportes como De Groot et al. un estudio prospectivo con 11 pacientes con diagnóstico de tumor del estroma gastrointestinal quienes previamente presentaban hipotiroidismo secundario a tiroidectomía donde se observó un incremento significativo de los requerimientos de hormona tiroidea posterior a la terapia con imatinib (16).

En este estudio se reporta una incidencia de hipotiroidismo del 22.2% la cual es concordante con reportes de estudios internacionales comparables en distribución de género y edad. Es importante observar que en los estudios prospectivos se observa una mayor incidencia de hipotiroidismo que en los retrospectivos siendo la estricta vigilancia de la función tiroidea una probable causa.

Se tomó una muestra con predominio en diagnóstico de carcinoma renal de células claras, en los estudios reportados predomina ligeramente el mismo diagnóstico, la incidencia de hipotiroidismo reportada por este estudio predomina de igual manera en el mismo diagnóstico. Uno de los factores más importantes para el desarrollo de afección en la función tiroidea es el tipo de inhibidor de la tirosina cinasa, a pesar de que no es claramente conocida la causa de la misma predomina la incidencia en unos respecto a otros, en la literatura mundial existe un predominio con el uso de sunitinib esto relacionado al predominio de diagnóstico sus indicaciones aprobadas.

Los reportes de incidencia más alta de hipotiroidismo provienen de Rini et al. con un estudio retrospectivo con uso de terapia con sunitinib con reporte de incidencia de 85%, también Mannavola et al. con un estudio prospectivo de igual manera con uso de sunitinib con incidencia de hipotiroidismo de 71% (13,17).

En la población de este estudio predomina de igual manera el desarrollo de hipotiroidismo con uso de sunitinib en la mitad de la población con afección de función tiroidea, esto a pesar de ser mayor el uso de sorafenib como terapia en la muestra del estudio 38.89% sorafenib contra 33.33% con uso de sunitinib, por lo que se confirma predominio del mismo concordante con reportes internacionales.

En el análisis de los pacientes que presentaron disfunción tiroidea los niveles de hormona estimulante de tiroides se distribuyeron presentando ambas formas la subclínica y la presentación sintomática, 75% la forma subclínica y 25% la presentación sintomática esta última con uso de sunitinib. Se observa un amplio coeficiente de variación dado el alto nivel de TSH en la presentación de hipotiroidismo clínico.

En la literatura se reportan también las formas de presentación, Wolter et al. en 2008 realiza un estudio prospectivo con pacientes que recibieron terapia con sunitinib presentando incidencia de hipotiroidismo de 61% siendo la presentación subclínica 34% y sintomática solo 27%. Schmidinger et al realiza un estudio prospectivo en 2011 con uso de sunitinib o sorafenib en una población de 87 pacientes presentando desarrollo de hipotiroidismo subclínico en 36.1% desde 2 meses de tratamiento (10,19).

11. CONCLUSIONES.

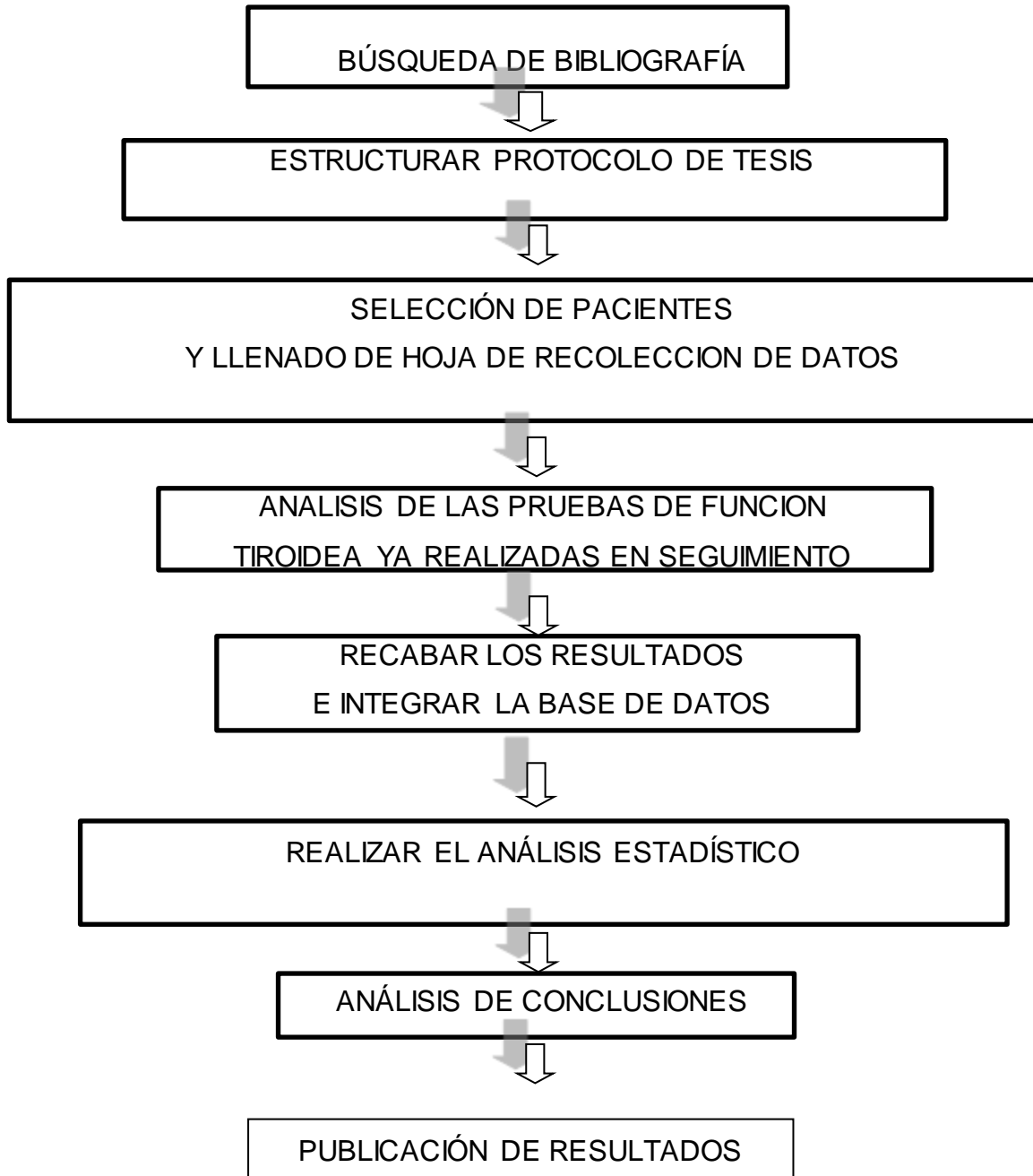
- Se presentó hipotiroidismo en bajo porcentaje en los pacientes que reciben terapia con algún inhibidor de la tirosina cinasa, concordante con lo descrito en literatura internacional.
- El género masculino es el que predomina en esta UMAE en desarrollo de hipotiroidismo posterior al uso de terapia con inhibidor de tirosina cinasa.
- El grupo de edad que más desarrollo afección de la función tiroidea fueron los pacientes pertenecientes a la 6ta década de la vida
- El inhibidor de tirosina cinasa que presentó mayor desarrollo de hipotiroidismo como efecto secundario fue el maleato de sunitinib, usado en la mitad de los pacientes que desarrollaron afección de función tiroidea.
- La presentación del hipotiroidismo de acuerdo a los niveles de TSH que predominó en los pacientes con inhibidor de tirosina cinasa como terapia es en su mayoría de tipo subclínico, sin necesidad de terapia de reemplazo hormonal.
- El diagnóstico de neoplasia sólida que predominó en los pacientes que reciben inhibidor de tirosina cinasa que desarrollaron afección de la función tiroidea en la consulta de oncología de esta UMAE HEP IMSS es el carcinoma de células claras.

12. ANEXOS

12.1. Cronograma De Actividades

ACTIVIDAD	JUNIO 2016	JULIO 2016	AGOSTO / DICIMBRE 2016	ENERO 2017	FEBRERO 2017	MARZO 2017
RECOPIACIÓN BIBLIOGRAFICA	*					
ELABORACIÓN DE ANTEPROYECTO	*					
DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN		*	*	*	*	
CAPTURA DE LA INFORMACIÓN		*	*	*	*	
ANÁLISIS DE DATOS					*	*
REDACCION DEL DOCUMENTO FINAL						*

12.2 - Diagrama De Flujo



12.3 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

 <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</p>

 <p>IMSS SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</p>	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p> <p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</p>
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p>	
Nombre del estudio:	_____
Patrocinador externo (si aplica):	_____
Lugar y fecha:	_____
Número de registro:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	<h1>NO APLICA</h1>
Procedimientos:	
Posibles riesgos y molestias:	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	
Participación o retiro:	
Privacidad y confidencialidad:	
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	_____
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	_____
Colaboradores:	_____
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx</p>	

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio</p>	
<p>Clave: 2810-009-013</p>	

12.4 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

PACIENTES CON NEOPLASIA SOLIDA QUE RECIBEN INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA

IDENTIFICACION	
• NOMBRE	
•	
• AFILIACIÓN:	
•	
VARIABLES	
• EDAD:	
•	
• GÉNERO:	
•	
• NIVELES SERICOS DE TSH: _____ UI/mL.	
• NIVELES SERICOS DE T4L: _____ ng/dL.	
• DIAGNÓSTICO:	
•	
• ESTIRPE HISTOLOGICA:	
•	
• TRATAMIENTO ACTUAL/ INHIBIDOR DE TIROSINA CINASA:	
•	
• SINTOMAS:	
•	

13. BIBLIOGRAFIA

1. Schlessinger J. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell* 2000;13:211-225.
2. Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., y Sudarsanam, S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002; 298:1912-1934.
3. Coppin C. Sunitinib for advanced renal cell cancer. *Biologics: Targets & Therapy* 2008;2(1).
4. Goodman V, Rock E, Ramzi D et al. Sunitinib for the Treatment of Imatinib Refractory or Intolerant Gastrointestinal Stromal Tumors and Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1367-1379.
5. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
6. Sternberg C, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2010 28;1061-1068.
7. Torino F, Corsello SM, Longo R et al. Hypothyroidism related to tyrosine kinase inhibitors: an emerging toxic effect of targeted therapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6:219–228.
8. Ahmadie A, Salti I. Tyrosine Kinase Inhibitors Induced Thyroid Dysfunction: A Review of Its Incidence, Pathophysiology, Clinical Relevance, and Treatment. *Biomed Res Int* 2013; 2:1-9.

9. Illouz F, Braun D, Briet C et al. Thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Europ J of Endocrin* 2014;171:91-99.
10. Wolter P, Stefan C, Decallonne B et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *British Journal of Cancer* 2008;99:448 – 454.
11. Tamaskar I, Bukowsky R, Elson P et al. Thyroid function test abnormalities in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Annals of Oncology* 2008;19:265–268.
12. P. Wolter, L. McCann, C. N. Sternberg et al. Incidence of thyroid dysfunction in renal cell carcinoma (RCC) patients treated with pazopanib in prospective clinical trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2011;29: 4633-4644.
13. D. Mannavola, P. Coco, G. Vannucchi, R. Bertuelli, M. Carletto, Paolo G. Casali, P. Beck-Peccoz, L. Fugazzola; A Novel Tyrosine-Kinase Selective Inhibitor, Sunitinib, Induces Transient Hypothyroidism by Blocking Iodine Uptake. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 3531–34.
14. Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, et al. The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer* 2011;104(2):241-47.
15. Clement P, Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Wildiers H, Schoffski P. Thyroid dysfunction in patients (pts) with metastatic renal cell cancer (RCC) treated with sorafenib. *J Clin Oncol* 2008;26: 16145

16. Jan Willem B. de Groot, MD, Bernard A. Zonnenberg, MD, John T. Imatinib induces hypothyroidism in patients receiving levothyroxine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2005;78: 433 – 38

17. Rini B, Tamaskar I, Shaheen P, Salas R, Garcia J, et al. Hypothyroidism in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99: 81–3.

18. Schmidinger M, Vogl U, Bojic M et al. Hypothyroidism in Patients With Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2011; 117(3):534-44.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2101** con número de registro **14 CI 21 114 059** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **02/08/2016**

DR. MARCO ANTONIO ESCAMILLA MÁRQUEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**DETERMINACION DE LA INCIDENCIA DE HIPOTIROIDISMO Y FACTORES ASOCIADOS EN
LOS PACIENTES CON NEOPLASIA SOLIDA QUE RECIBEN INHIBIDORES DE LA TIROSINA
CINASA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-2101-46

ATENTAMENTE

DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL